FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1938 № 15

THÈSE

présentée pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

KUHLMANN Daniel
né à Sainte-Marie-aux-Mines (Haut-Rhin)
le 27 avril 1908.
Ancien Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Recherches sur la fonction uréo-sécrétoire des reins dans l'insuffisance surrénalienne expérimentale

Président: M. AMBARD, Professeur

STRASBOURG
Imprimerie Ch. & J. Goeller, 6c, Place d'Austerlitz
1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1938 № 15

THÈSE

présentée pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

KUHLMANN Daniel

né à Sainte-Marie-aux-Mines (Haut-Rhin)

le 27 avril 1908.

Ancien Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Recherches sur la fonction uréo-sécrétoire des reins dans l'insuffisance surrénalienne expérimentale

Président: M. AMBARD, Professeur

STRASBOURG

Imprimerie Ch. & J. Goeller, 6c, Place d'Austerlitz

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen . . . . . MM. FORSTER ✻ ✪ I.
Assesseur . . . . . SCHAEFFER ✪ I.

Professeurs

Embryologie	MM. ANCEL ✻ ✪ I.
Anatomie	FORSTER ✻ ✪ I.
Histologie	BOUIN O. ✻ ✪ I.
Physiologie	SCHAEFFER ✪ I.
Physique biologique	VLÈS ✻ ✪ I.
Chimie biologique	NICLOUX O. ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique	MASSON ✻ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale	SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie	OBERLING
Médecine légale	N . .
Clinique médicale	MERKLEN ✻ ✪ I. AMBARD ✻ ✪ I.
Clinique chirurgicale	LERICHE O. ✻ ✪ I. STOLZ ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique	REDSLOB ✻ ✪ I.
Clinique dermatologique	PAUTRIER O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiatrique	PFERSDORFF ✻ ✪ I.
Clinique neurologique	BARRÉ ✻ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements	REEB ✪ I.
Clinique infantile	ROHMER ✻ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique	CANUYT ✻ ✪ I.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	N . .

Professeurs sans chaire:

MM. ARON Max ✻ ✪ I.
BELLOCQ ✻ ✪ I.
MM. GERY ✪ I.

Chargés de cours et Agrégés:

MM. BENOIT ✪ A.
FONTAINE ✪ A.
GELMA ✪ I.
GUNSETT ✻ ✪ I.
HANNS O. ✻ ✪ I.
HUMBERT ✻ ✪ A.
KAYSER ✪ A.
KELLER ✪ I.
KREIS ✪ A.
MM. LE GUYON
REISS
SIMONIN ✻ ✪ A.
THIVOLLE ✪ A.
VAUCHER ✻ ✪ I.
WAITZ
WEISS A. ✪ A.
WOLF ✻ ✪ A.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Agrégé libre: M. SIMON ✻ ✪ A.

Directeur de la Clinique dentaire: M. ROMEY O. ✻ ✪ A.

Chargés d'un cours complémentaire:

MM M. MEYER ✪ I. ROEDERER ✪ I.

Professeurs honoraires:

MM. WEILL ✻ ✪ I. CHAVIGNY C. ✻ ✪ I.

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548006_0065

A MES PARENTS

AUX MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur L. AMBARD
Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine de Strasbourg

en témoignage de respectueuse gratitude.

A MES MAITRES D'INTERNAT

Monsieur le Professeur J. A. BARRÉ
Professeur de Clinique Neurologique à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Monsieur le Docteur E. VAUCHER
Chargé de Cours à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG.

A Monsieur le Docteur J. STAHL

mon guide dans mes études médicales, témoignage d'amitié reconnaissante.

A MES AMIS DE LA CLINIQUE MEDICALE B.

AVANT-PROPOS.

Durant les six années que nous avons passées à sa Clinique, Monsieur le Professeur *Ambard* nous a donné des preuves multiples de sa sollicitude. Il n'a cessé d'encourager et de faciliter nos recherches. Nous sommes heureux de pouvoir dire ici à notre Maître nos sentiments de très vive reconnaissance et de respectueux dévouement.

Les recherches dont les résultats vont être exposés dans ce travail ont été faites au Laboratoire de la Clinique Médicale B. Elles résultent d'une collaboration quotidienne avec nos amis le docteur *J. Stahl* et Mademoiselle *M. Urban*. L'initiative en revient au Docteur *Stahl* qui, durant un séjour aux Etats-Unis, avait été associé aux travaux de *Lœb* et *Atchley* sur l'insuffisance surrénale. La partie chimique du travail est plus spécialement l'œuvre de Mademoiselle *Urban*. Que nos amis nous permettent d'exprimer ici notre reconnaissance pour tout ce que nous leur devons et notre espoir de pouvoir continuer encore longtemps notre collaboration.

Nous tenons enfin à remercier très vivement la Maison *Organon* (*Oss*, Hollande), qui a mis gracieusement à notre disposition la cortine utilisée dans nos expériences.

Chapitre I.

GENERALITES SUR LA PHYSIOLOGIE DU CORTEX SURRENAL.

On sait depuis longtemps que la partie corticale des glandes surrénales est indispensable à la vie. Mais la mort généralement rapide des animaux après surrénalectomie rendait difficile jusqu'à ces dernières années l'étude détaillée des troubles déterminés par cette intervention. Il était en particulier presque impossible de séparer parmi les troubles observés ceux qui devaient être rapportés à la suppression de la glande de ceux qui devaient être attribués au choc opératoire. Mais depuis 1927, grâce aux travaux de *Hartmann, Stewart* et *Rogoff, Swingle* et *Pfiffner*, on possède des extraits actifs de cortico-surrénale. Par l'injection de ces extraits, généralement désignés sous le nom de «cortine» (25), on peut maintenir des animaux surrénalectomisés dans un état absolument normal pendant un temps indéfini. Dès lors les recherches prennent un développement nouveau. Les animaux surrénalectomisés peuvent être maintenus en vie jusqu'à guérison complète de leurs plaies opéra-

toires, puis, par la suppression ou par la diminution progressive des doses de cortine injectées, on peut déterminer l'apparition d'un ensemble de troubles constituant l'insuffisance surrénalienne, troubles qu'il est possible de faire disparaître complètement par la reprise des injections de doses adéquates de cortine.

Voici la série de faits que l'on observe généralement chez le chien surrénalectomisé quand on cesse les injections de cortine (16, 17, 59, 60).

Les premiers symptômes de l'insuffisance surrénale se manifestent 1 à 4 jours après la suppression des injections. Le chien devient moins vif, son appétit diminue et bientôt il refuse de manger. Il paraît fatigué. Parfois surviennent des troubles digestifs, vomissements ou diarrhées. Au bout de peu de jours le chien devient de plus en plus asthénique. En examinant l'état de la circulation on constate que le pouls s'est accéléré. La tension artérielle qui, selon *Swingle* (64), baisse dès les premiers jours, s'effondre. Le collapsus vasculaire ne cesse de s'aggraver. La température baisse. La tachycardie fait souvent place à une bradycardie terminale et la mort survient généralement 5 à 12 jours après l'arrêt de la cortine. La durée de la survie est sujette à d'assez fortes variations individuelles.

Des troubles analogues s'observent immédiatement après surrénalectomie bilatérale, mais dans ce cas, l'insuffisance surrénale se trouve compliquée du choc opératoire et ne peut être étudiée à l'état de pureté.

Au cours de l'insuffisance surrénale, les examens du sang montrent des anomalies très importantes.

On constate en premier lieu de l'hémoconcentration et une diminution du volume sanguin. L'augmentation des matières solides du sang après surrénalectomie bilatérale, déjà signalée par *Gradinescu* en 1913 et *Donath* en 1914, est étudiée à nouveau en 1927 par *Hartman* (24) et par *Baumann* et *Kurland* (7). Depuis lors tous les auteurs soulignent l'importance de l'hémoconcentration et notent qu'elle est d'autant plus marquée que l'insuffisance surrénale est plus grave. Elle se traduit par une augmentation du chiffre de l'hématocrite, une augmentation de la concentration des protéines du plasma, une diminution de l'eau du sang. *Swingle* (65), qui a étudié le volume sanguin par la méthode du rouge congo et la méthode de la saignée totale, a montré qu'il diminue progressivement dès qu'on cesse les injections de cortine. La diminution peut atteindre 33% du chiffre initial. Les variations individuelles sont assez fortes.

Dans le plasma les concentrations des divers électrolytes s'écartent de la normale. Le fait fondamental, signalé en premier lieu par *Marine* et *Baumann* (43,7), est la baisse du Na, baisse généralement d'autant plus marquée que l'insuffisance est plus avancée. Parmi les autres cations, la concentration de Ca ne varie pas, celle de Mg est souvent augmentée, celle de K est augmentée, surtout durant le stade terminal de l'insuffisance. Beaucoup d'auteurs attachent une importance particulière à cette élévation du taux de K (1, 28, 46, 79, 80). Du côté des anions on constate une baisse de Cl et CO^2 et une augmentation de PO^4 et SO^4, surtout nette dans la phase terminale.

En ce qui concerne les non-électrolytes, on constate une augmentation souvent importante du taux de l'urée. Nous reviendrons tout à l'heure sur ce fait. Enfin la glycémie peut tomber à des taux très bas (10, 12), mais c'est là un phénomène irrégulier, dans le déterminisme duquel le jeûne joue un rôle important (19, 47, 63).

Le travail fondamental de *Lœb, Atchley, Benedict* et *Leland* (35) sur le métabolisme des électrolytes marque une étape importante dans l'étude de l'insuffisance surrénalienne et nous fait mieux comprendre certaines anomalies sanguines que nous venons de signaler.

Ces auteurs ont étudié le métabolisme des électrolytes dans l'insuffisance surrénalienne par des expériences de bilans très précises. Ils ont opéré sur 3 chiens auxquels ils ont enlevé les surrénales en deux temps. Alors que la première intervention n'était suivie d'aucun changement dans la balance des électrolytes, la deuxième, au contraire, déterminait immédiatement des troubles importants: la balance de Na devenait fortement négative, ainsi que celle de Cl (quoique dans une moindre mesure). Il n'y avait pas de trouble net dans la balance de K. La perte de Na (et Cl) se faisait par les urines. On constatait dans les premiers jours qui suivaient la deuxième intervention, d'une part une augmentation de la concentration de Na dans les urines, et d'autre part une augmentation du volume urinaire, ce qui faisait que l'élimination de Na augmentait de 100 à 300 p. cent par 24 heures. Puis survenait une oligurie terminale. *Lœb* et *Atchley* ont démontré que la perte de Na par l'organisme dans l'insuffisance surrénale n'était due ni à une

acidose, ni à une polyurie primitive, mais à un trouble de la régulation de l'excrétion rénale du sodium.

Signalons qu'un point de vue différent a été soutenu récemment par *Jimenez-Diaz* (29). Cet auteur émet l'opinion que le fait primordial dans l'insuffisance surrénale est un déficit de la formation d'ammoniaque par le rein. L'augmentation de l'excrétion rénale du sodium ne serait qu'une conséquence de ce trouble.

Les travaux de *Lœb* ont été confirmés par *Harrop* (18), dont les expériences montrent une perte de Na, de Cl et d'eau par la voie rénale, quand on cesse les injections de cortine chez les chiens surrénalectomisés, maintenus en bon état par la cortine jusqu'au moment de l'expérience. *Harrop* montre que l'eau et les électrolytes perdus par l'organisme proviennent en faible partie du sang (10%), en majeure partie du liquide interstitiel (90%). La perte d'eau intra-cellulaire est minime, si toutefois elle existe. Dans les muscles et le foie, on ne trouve, en effet, que des variations de 2% par rapport à la normale.

Pour *Swingle* et ses collaborateurs (61 et suivants) la déshydratation sanguine relève encore d'une autre cause. Leurs recherches, qu'il ne nous est pas possible de détailler ici, tendent à montrer qu'en plus d'une perte d'eau et d'électrolytes par le rein, il existe encore un départ d'eau et d'électrolytes du sang vers les tissus. Il y aurait lieu de tenir compte au cours de l'insuffisance surrénale d'une modification de la répartition des liquides à l'intérieur même de l'organisme. *Harrop* (23) a exprimé une opinion analogue. Nous avons, de

notre côté, observé des faits qui s'accordent avec ces idées.

Nous ne ferons que citer les travaux de *Britton* et *Silvette* (9, 10. 11, 12, 57) qui ont consacré de nombreuses recherches aux troubles du métabolisme des hydrates de carbone dans l'insuffisance surrénalienne. On a signalé également des troubles du métabolisme des lipides, en particulier du cholestérol; mais ceux-ci sont encore peu étudiés (42, 77, 78).

Nous n'avons pas l'intention de faire un exposé de tous les travaux récents concernant l'insuffisance surrénalienne; c'est à dessein que nous resterons incomplets, ne retenant que les recherches auxquelles nous aurons fréquemment à nous rapporter dans la suite de ce travail.

Examinons maintenant ce qui se passe quand on injecte de la cortine à un chien en état d'insuffisance surrénalienne grave. Si la quantité de cortine injectée est suffisante, et nous reviendrons tout à l'heure sur cette question de doses, on constate une amélioration rapide de l'état général. Quelques heures après la reprise des injections le chien redevient actif, il circule, il aboie, l'appétit revient bientôt et au bout de un à deux jours l'animal a repris l'aspect normal. Il importe pourtant de noter que cet effet n'est plus observé aussi régulièrement si on laisse aller les chiens trop loin dans l'insuffisance. Chez un chien moribond, même des doses massives de cortine peuvent rester sans effet. Cette restriction étant faite, on peut dire que toutes les manifestations de l'insuffisance surrénalienne sont réversibles. Nous venons de dire que l'état clinique redevient normal. Du côté du sang également toutes

les anomalies disparaissent en peu de jours: le sang se réhydrate, les concentrations des diverses substances dissoutes redeviennent normales. Des expériences de bilans ont montré que cette «guérison» s'accompagne d'une rétention de sodium (18, 20).

Pour être maintenu dans un état normal, un chien surrénalectomisé a besoin d'une certaine quantité de cortine, qui doit lui être administrée par voie sous-cutanée, de préférence deux fois par jour. On s'est rapidement aperçu que la quantité de cortine nécessaire variait énormément suivant l'apport de chlorure de sodium contenu dans la nourriture. Déjà *Marine* et *Baumann* (43) avaient montré en 1927 que la survie de chats surrénalectomisés était en moyenne de 5 jours chez des animaux de contrôle et de 15 jours chez des animaux recevant de grandes quantités de sérum salé à 9 p. mille. *Rogoff* et *Stewart* (53) signalent des faits analogues. En 1933 *Harrop* (18) montre qu'un chien surrénalectomisé, maintenu à un régime richement salé, tombe dans un état d'insuffisance grave 8 à 10 jours après l'arrêt de la cortine, alors qu'au régime sans sel il se trouve déjà dans un état sévère deux jours après la cessation de la cortine. Il montre de plus qu'un chien recevant 2 cc de cortine par jour et 1,5 gr de sel dans la nourriture se porte très bien, alors que ce même chien recevant toujours 2 cc de cortine, mais recevant une nourriture sans sel tombe en 5 jours dans un état d'insuffisance grave. En étudiant ces phénomènes on a vu qu'on pouvait maintenir des animaux surrénalectomisés en bon état, soit avec des doses faibles de cortine et des doses fortes de sel,

soit avec des doses fortes de cortine et des doses faibles de sel ou même au régime sans sel (58). Ces notions ont une application pratique importante dans le traitement de la maladie d'Addison par de fortes doses de sel, traitement proposé par *Lœb* en 1932 (33, 34) et qui s'est montré particulièrement efficace (15).

Enfin divers auteurs (19, 31, 63) sont parvenus à maintenir en vie des chiens surrénalectomisés pendant un temps très prolongé sans cortine du tout, simplement en leur administrant des quantités importantes de sels de sodium, généralement un mélange de chlorure et de bicarbonate ou de citrate de sodium. *Allers* et *Kendall* (2) ont montré l'intérêt qu'il y avait à maintenir dans ces expériences les animaux à un régime pauvre en potassium.

Ayant constaté les effets si frappants de la cortine sur l'organisme d'un animal surrénalectomisé, il était naturel de se demander si la cortine avait aussi des effets sur l'organisme normal. Ce n'est qu'en 1937 que *Harrop* et *Thorn* (21, 75, 76) ont montré par des expériences de balances chez le chien et chez l'homme, que l'injection d'une dose importante de cortine provoquait une rétention de Na et Cl et une augmentation de l'élimination urinaire de K durant environ 24 heures, phénomènes suivis le lendemain de mouvements d'électrolytes de sens inverse. Ce sont là actuellement les seuls effets connus de la cortine sur l'organisme normal.

Nous n'avons parlé jusqu'à présent que des expériences faites sur le chien. Des recherches faites sur d'autres espèces: chat, rat, lapin et même grenouille (40) ont donné des résultats qui concordent bien avec ceux obtenus chez le chien. Enfin

chez l'homme, la maladie d'Addison réalise une insuffisance surrénalienne chronique au cours de laquelle, en particulier dans les crises, on retrouve la perte de Na par les urines, la déshydratation et des modifications sanguines analogues à celles décrites chez le chien (33, 37).

Dans notre exposé sur l'insuffisance corticale et les effets de la cortine, nous avons été très incomplets; nous pensons néanmoins avoir réussi à montrer la très grande complexité des faits observés. Si les auteurs s'accordent à peu près sur la plupart de ces faits, il s'en faut qu'ils s'accordent sur leur interprétation.

Plusieurs théories ont été proposées concernant l'activité du cortex surrénal.

Hartman, Brownell et *Lockwood* (26), constatant que la cortine a des actions sur de multiples fonctions de l'organisme: croissance, fatigue musculaire, métabolisme de l'eau et des électrolytes, fonctionnement rénal, considèrent l'hormone corticale comme une hormone ayant une action générale sur les tissus, sans préciser cette action.

Une autre théorie, celle de *Britton* et *Silvette* (10, 11) considère le trouble du métabolisme des hydrates de carbone comme le trouble basal dans l'insuffisance surrénalienne, trouble qui entraîne secondairement tous les autres, en particulier ceux concernant l'eau et les électrolytes.

Pour *Swingle* et *Pfiffner* (61) l'hormone corticale contrôle le volume sanguin par son action sur la répartition des liquides dans l'organisme.

Pour *Lœb* (36, 37) la fonction essentielle du cortex surrénal est de régler le métabolisme du

sodium; le fait fondamental de l'insuffisance corticale est la perte de Na par le rein.

Pour *Harrop* (20, 22, 23) la cortine agit d'une part sur l'excrétion urinaire de Na et K, et d'autre part sur la répartition de l'eau et des électrolytes dans l'organisme. Récemment il a exprimé l'opinion que la cortine contenait au moins 3 hormones: l'une agissant sur le développement sexuel, l'autre sur le métabolisme azoté, la troisième sur le métabolisme de Na et K (21).

Nous ne faisons que citer ces théories, les discuter nous entraînerait trop loin.

Dans ce qui précède, nous avons parlé indifféremment de cortine ou d'hormone corticale. Nous n'avons fait en cela que suivre la plupart des auteurs qui semblent admettre, plus ou moins implicitement, que l'extrait glandulaire appelé cortine, contient les hormones normalement sécrétées par le cortex surrénal. Il va sans dire qu'une telle hypothèse mériterait une discussion approfondie, qui n'a pas sa place ici. Il nous semble permis de penser que la cortine contient tous les principes actifs du cortex surrénal. Des recherches sont entreprises dans divers laboratoires d'Europe et d'Amérique dans le but de préciser la nature chimique de ces hormones.

L'exposé des troubles essentiels constatés dans l'insuffisance surrénalienne a formé une introduction un peu longue sans doute, mais à notre avis nécessaire, avant d'aborder le sujet de notre travail. Nous avons voulu montrer que tous les auteurs ont été frappés par l'importance des troubles de l'équilibre hydro-minéral dans l'insuffisance surrénalienne. Un grand nombre parmi eux estime

que la déshydratation et la déchloruration sont responsables de la plupart des troubles fonctionnels de l'insuffisance corticale. Celle-ci ne serait qu'un cas particulier de ce que *Atchley* (5) appelle le «Medical Shock», dénomination sous laquelle il groupe tous les cas où l'organisme a perdu des électrolytes et de l'eau par des voies diverses.

Parmi les troubles survenant dans l'insuffisance corticale et disparaissant par l'injection de cortine figure une ascension souvent importante de l'urée sanguine. Il était permis de se demander si cette azotémie réversible n'était pas un cas particulier de ce que *L. Blum* (8) a appelé «les azotémies par manque de sel» ou bien si la surrénale n'exerçait pas une action directe sur l'excrétion rénale de l'urée, analogue à celle qu'elle semble exercer sur l'excrétion du sodium. Il nous a paru d'autant plus intéressant d'étudier la fonction uréosécrétoire dans l'insuffisance surrénalienne, que la lecture de la littérature consacrée à ce point particulier de la physiologie du cortex surrénal ne permet guère de se faire une opinion bien précise. C'est ce point particulier qui sera l'objet de notre travail.

Chapitre II.

L'INSUFFISANCE RENALE DANS L'INSUFFISANCE SURRENALIENNE.

Historique.

L'idée qu'il peut y avoir une relation fonctionnelle entre les surrénales et les reins n'est pas nouvelle. *Porak* et *Chabanier* (51) ont été les premiers à signaler en 1914 l'ascension de l'urée sanguine après surrénalectomie chez le lapin; ils attribuent cette azotémie à une insuffisance rénale, démontrée par la perte du pouvoir de concentrer l'urée dans l'urine. Depuis lors tous les auteurs qui ont étudié l'insuffisance surrénale ont signalé au cours de celle-ci des azotémies plus ou moins élevées. Si quelques-uns n'ont attribué l'ascension de l'urée sanguine qu'à une dégradation protéique exagérée ou à l'oligurie (56), la grande majorité l'a mise sur le compte d'une insuffisance fonctionnelle rénale, que vient confirmer l'altération de l'excrétion de la phénol-sulfone-phtaléine et une altération des tests uréo-sécrétoires (58, 60)

Ce trouble rénal survient en l'absence de lésion anatomique particulière des reins. Signalons cependant que *Hartman* (24) a décrit dans l'insuffisance surrénale chez le chien des images rappelant celles de la néphrose lipoïdique.

La question s'est immédiatement posée de savoir si l'insuffisance rénale survenant après surrénalectomie bilatérale était due à la suppression d'une fonction particulière de la surrénale, fonction de stimulation de l'activité rénale, ou bien si cette insuffisance rénale était secondaire à un autre trouble, tel que le collapsus vasculaire.

C'est à la première de ces hypothèses, celle d'une action directe de la surrénale sur le rein, que se sont ralliés *Marshall* et *Davis* (44) dans leur travail de 1916 sur «L'influence des surrénales sur le rein». Ayant envisagé la possibilité d'une insuffisance rénale consécutive aux troubles circulatoires du collapsus vasculaire qui survient bientôt après la surrénalectomie, ils excluent cette hypothèse après avoir constaté que l'ascension de l'urée précède toujours nettement la chute de la tension artérielle. D'autre part leurs recherches excluent une action toxique ou nerveuse sur le rein; ils concluent donc que les surrénales sécrètent normalement une substance stimulant le rein.

L'idée d'une action directe de la surrénale sur le rein est admise également par *Hartman* (24), par *Mozer* (45) etc.

A cette opinion s'oppose complètement celle de *Swingle, Pfiffner* et leurs collaborateurs (64). Contrairement à *Marshall* et *Davis, Swingle* constate d'une part une baisse précoce de la tension artérielle dans l'insuffisance surrénalienne et d'au-

tre part un parallélisme étroit entre les variations de la tension artérielle et celles de l'urée sanguine. Il rejette l'idée d'une action directe de la surrénale sur le rein. Pour lui la baisse de la tension artérielle et l'ascension de l'urée sont en rapport avec la diminution du volume sanguin, liée elle-même aux troubles du métabolisme de l'eau et des électrolytes. L'azotémie est un phénomène qui n'est pas particulier à l'insuffisance surrénale, mais qui lui est commun avec d'autres états morbides dans lesquels on trouve une déshydratation et une déchloruration.

D'autres auteurs, sans partager l'avis de *Swingle* en ce qui concerne la baisse précoce de la tension artérielle et le parallélisme entre l'hyperazotémie et la chute de la tension artérielle, expriment cependant eux aussi l'opinion qu'il y a un rapport entre l'insuffisance rénale et la perte d'eau et d'électrolytes survenant après la surrénalectomie bilatérale et ils rapprochent cette insuffisance rénale de celle qu'on observe au cours des sténoses pyloriques, des occlusions intestinales, des diarrhées profuses, états dans lesquels l'organisme perd également de l'eau et des électrolytes. En essayant de préciser cette question on s'est demandé si l'ascension de l'urée pouvait être rapportée par exemple à des variations de la concentration des électrolytes du sérum, en particulier à une chute du Na.

Stahl, Atchley et *Lœb* (58) ont montré que si la chute du Na plasmatique et l'ascension de l'urée sanguine sont souvent concomitantes, il n'y a pourtant pas entre ces deux phénomènes une relation régulière qui permette de conclure à une relation de cause à effet. Par ailleurs certaines de leurs

expériences paraissent parler en faveur d'une action directe de la cortine sur le rein. Récemment *Nilson* (46) a confirmé l'absence de relation régulière entre le taux de Na et celui de l'urée.

Harrop (20) constate que l'ascension de l'urée sanguine paraît plutôt liée à l'ascension de K qu'à la chute de Na et Cl. En tous cas pour lui, toutes ces anomalies sont étroitement liées à l'hémoconcentration. En 1933 déjà il avait considéré «la déshydratation prise dans un sens élargi, ne comprenant pas seulement la perte d'eau mais aussi la perte d'électrolytes du liquide interstitiel et du plasma sanguin, comme une explication suffisante pour l'insuffisance des divers processus physiologiques dans l'insuffisance surrénalienne» (18). Il n'excluait cependant pas l'idée d'une influence régulatrice directe exercée par l'hormone corticale sur le rein.

En reprenant récemment la question de l'insuffisance rénale dans la maladie d'Addison, *F. Mainzer* (41) a pu dire, en parlant de l'action soit directe, soit indirecte de la surrénale sur le rein, que «si l'action extra-rénale semble bien démontrée, il s'en faut que la question soit résolue en faveur de cette alternative. Il est même permis de douter qu'on ait le droit de poser la question sous la forme d'une alternative».

En somme la lecture des travaux consacrés aux relations entre le cortex surrénal et le rein ne permet pas de se faire une opinion très précise sur les caractères et les causes du trouble rénal dans l'insuffisance surrénale.

Nous avons à notre tour examiné la fonction uréo-sécrétoire dans l'insuffisance surrénale et tenté

de préciser les relations entre le cortex surrénal et le rein.

Procédés d'expérience.

Nos recherches ont porté sur des chiens ou des chiennes pesant 10 à 12 kg.

Les surrénales étaient enlevées en deux temps, la droite la première, par la voie abdominale latérale; deux à quatre semaines séparaient les deux opérations. Après la deuxième intervention les animaux étaient maintenus en bon état par des injections de cortine jusqu'à cicatrisation complète des plaies opératoires. A ce moment on supprimait pendant quelques jours les injections de cortine, ce qui déterminait l'apparition d'un tableau d'insuffisance surrénalienne typique. On s'assurait ainsi de l'absence de surrénales accessoires ou de résidus glandulaires ayant pu échapper à l'opération.

La cortine était injectée sous la peau en deux doses égales, matin et soir. Dans toutes nos recherches nous nous sommes servis de cortine *Organon*, extrait cortico-surrénal, préparé suivant la méthode de *Swingle* et *Pfiffner* (1). Au cours d'une même expérience nous avons toujours employé de la cortine provenant d'un même lot de fabrication et par conséquent d'activité constante. D'ailleurs les divers lots de cortine, testés sur un chien surrénalectomisé témoin, étaient d'activité sensiblement égale.

Le régime des chiens consistait en viande de bœuf crue hachée, donnée à la dose d'environ 40 gr. par kg. d'animal. La viande était donnée le matin

(1) 1 cc de cortine Organon correspond à 50 grs de surrénale.

vers 9 heures et généralement les animaux absorbaient leur ration en quelques minutes. Des quantités pesées de sel pouvaient être ajoutées à la viande. Les chiens buvaient de l'eau ordinaire à volonté.

Ils étaient maintenus dans des cages à métabolisme permettant de recueillir les urines. La vessie était vidée par cathétérisme tous les matins, quand on voulait connaître le volume urinaire des 24 heures.

30 à 35 cc de sang étaient prélevés sous huile par ponction de la veine jugulaire lors de chaque prise de sang. Celles-ci étaient faites le matin à jeun, 24 heures après le dernier repas.

Les chiens n'ont pas eu de maladies intercurrentes pendant la durée des expériences.

Dosages. — Les méthodes de dosage employées pour le sang (sérum) et les urines ont été les suivantes:

Urée Méthode à l'hypobromite de soude. — Micro-uréomètre d'*Ambard.*

Na *A. M. Butler* et *E. Tuthill* (J. Biol. Chem. 1931. Vol. 93, p. 171).

K *C. H. Fiske* et *G. Lilarczek.* (Méthode non publiée, employée au Children's Hospital Boston.)

Cl *Volhard.*

CO^2 Méthode gazométrique de *Van Slyke.* (*J. P. Peters* and *D. D. Van Slyke.* Quantitative Clinical Chemistry. Methods.)

Indice de réfraction (I. R.) Réfractomètre de *Zeiss.*

Hématocrite. Méthode dérivée de celle de *M. B. Wintrobe.* (J. of Laboratory and Clinical Medicine 1932, vol. 17, p. 902.)

Nous avons exprimé les concentrations de l'urée dans le sérum et dans les urines en grammes par litre, et les concentrations des électrolytes du sérum en milliéquivalents par litre.

Procédés d'examen de la fonction rénale.

Nous nous sommes servis de plusieurs tests pour apprécier la valeur de la fonction uréo-sécrétoire des reins: la concentration de l'urée dans le sang, la concentration de l'urée dans l'urine, la constante uréo-sécrétoire. Ces trois tests donnent des renseignements qui se recoupent.

Dans nos expériences où les animaux mangent tous les jours à la même heure la même ration, l'urée sanguine a une valeur beaucoup plus précise que dans d'autres expériences où la variabilité du régime, voire le jeûne, peuvent à eux seuls amener des modifications de l'urée sanguine sans signification au point de vue de la valeur des reins.

La concentration de l'urée dans l'urine a pour nous une importance au moins égale à celle de l'urée dans le sang. En effet, il ne s'agit pas d'une concentration fortuite. *Ambard* (3, 4) a montré qu'un chien mis à un régime de 40 gr. de viande par kg. d'animal excrète l'urée dans l'urine à une concentration qui est la concentration maxima. Celle-ci est hautement significative au point de vue de la valeur fonctionnelle des reins. Or nos chiens ont été mis précisément à ce régime de 40 gr. de viande par kg. La concentration de l'urée dans l'urine était donc toujours la concentration maxima. La détermination de l'urée urinaire pouvait nous donner jour par jour, ou même plusieurs fois par jour, un renseignement précis sur la valeur de la

fonction uréo-sécrétoire. Pour nous assurer que cette concentration était bien la concentration maxima, nous avons à plusieurs reprises supprimé l'eau de boisson pendant 6 à 8 heures et constaté que la concentration de l'urée dans l'urine ne variait pas dans ces conditions.

La constante uréo-sécrétoire a toujours varié dans le même sens que la concentration maxima.

CARACTERES DE L'INSUFFISANCE RENALE DANS L'INSUFFISANCE SURRENALIENNE.

Si nous considérons les documents que nous avons pu recueillir chez nos chiens surrénalectomisés, nous pouvons faire les constatations suivantes:

1) l'altération de la fonction uréo-sécrétoire est un élément constant du tableau de l'insuffisance surrénale;

2) le mode d'installation et l'importance de l'insuffisance uréo-sécrétoire sont très variables suivant les conditions de l'expérience;

3) le trouble de la fonction uréo-sécrétoire est un trouble réversible.

Les exemples suivants illustreront ces trois propositions:

Expérience I.

B... ♂

Surrénalectomie dr. le 4-3-35. S. g. le 11-3-35.
Régime: Viande 500 gr. + NaCl 3 gr. Cortine 2 cc.
Arrêt de la cortine le 25-3-35, reprise le 28-3-35.

Dates	Sang				
	Na	Cl	CO^2	I. R.	Urée
25 - III.	146,5	108	21,5	56	0,76
28 - III.	135	95	17,7	66,5	1,42
8 - IV.	146	111	19,9	60	0,76

Expérience II.

B... ♂

Régime: Viande 500 gr. sans sel. Cortine 2 cc.
Arrêt de la cortine le 18-6-35, reprise le 22-6-35.

Dates	Sang					Conc. Urée Urines
	Na	Cl	CO^2	I. R.	Urée	
18 - VI.	140	105	21,5		1,33	43
22 - VI.	131,5	96,5	14,8	62	3,53	27
24 - VI.	139,5	101	15,8	61,5	2,21	37
29 - VI.	141	103,5	19,8	60	1,13	37

Expérience III (empruntée au travail de *Stahl, Lœb* et *Atchley* (58).

H... ♂

Surrénalectomie en deux temps par voie lombaire.
Régime: Viande 500 gr. + NaCl 4 gr. Cortine 2 cc.
Arrêt de la cortine le 16-5-34, reprise par 20 cc. le 18-5-34.

Dates	Poids kg.	Sang				P.S.P. %	Urea Clearance
		Na	Cl	Protéines gr.	Urée		
16 - V.	12,700	141	108,5	70	1,20	55	47
18 - V.	12,300	134	105,5	65	2,35	27	15
25 - V.	12,500	143,3	107,4	70	1,20	50	45

Expérience IV.

R... ♀ (Anœstrus).

Surrénalectomie dr. le 5-5-36. S. g. le 14-5-36.
Régime: Viande 500 gr. sans sel. Cortine 4 cc.
Arrêt de la cortine le 19-10-36, reprise le 28-10-36.

Dates	Poids kg.	Sang						Urines	
		Na	Cl	CO^2	I. R.	Hématocr.	Urée	Vol. 24 h cc.	Conc. Urée
19-X	10,800	142	107,7	22	60	34,8	0,58	260	88
28-X.	10,650	139	104	19	62	32,3	1,46	585	44
30-X.	10,650	139	103,5		60,5	27,2	0,75	405	59

Expérience V.

R... ♀ (Anœstrus).

Régime: Viande 500 gr. sans sel. Cortine 8 cc.
Arrêt de la cortine le 16-11-36. Mort le 19-11-36.

Dates	Sang						Urines	
	Na	Cl	CO^2	I. R.	Hématocr.	Urée	Vol. 24 h cc.	Conc. Urée
16-XI.	141	105	20	62	28,3	0,98	500	54
19-XI.	135	91	15	64	31	5,13	50	34

Dans les expériences que nous venons de relater, l'état d'insuffisance surrénale était déterminé par la suppression des injections de cortine; dans d'autres, que nous rapporterons plus loin, il l'était par l'injection de doses insuffisantes. Dans tous les cas survenait une altération de la fonction uréosécrétoire. Nous n'insisterons pas sur la constance de ce trouble dans l'insuffisance surrénale. Tous les auteurs ont d'ailleurs signalé l'augmentation de l'urée sanguine parmi les symptômes caractéristiques de l'insuffisance surrénale. Il nous paraît plus

important de préciser le caractère de cette insuffisance rénale.

Dans toutes nos expériences nous avons constaté durant l'insuffisance: une augmentation de l'urée sanguine, une diminution de la concentration de l'urée dans l'urine, une augmentation du volume urinaire, une altération de la constante uréo-sécrétoire. Nous n'avons jamais constaté d'albuminurie.

Nous tenons à insister tout particulièrement sur l'absence d'oligurie dans nos expériences. La seule exception est celle de l'expérience V; mais celle-ci traduit la phase tout à fait terminale de l'insuffisance, le chien est mort quelques minutes après la prise de sang. Dans tous les autres cas le volume urinaire augmente au fur et à mesure que l'insuffisance progresse. Il ne peut donc pas être question de considérer l'oligurie comme la cause de l'ascension de l'urée sanguine. Celle-ci exprime bien un trouble de la sécrétion rénale de l'urée. Ce trouble est caractérisé par la diminution de la concentration de l'urée dans l'urine qui, répétons-le, est une concentration maxima dans nos conditions d'expérience. Nous ne pouvons donc pas partager l'opinion des auteurs qui estiment que le pouvoir de concentrer du rein n'est pas touché (49).

Les expériences que nous venons de schématiser en quelques tableaux et celles dont nous donnerons le compte-rendu plus loin, montrent combien l'allure de l'insuffisance rénale dans l'insuffisance surrénale peut varier. Tantôt elle atteint en quelques jours une importance considérable, tantôt au contraire elle s'installe très progressivement. Dans le premier cas les animaux présentent généralement des troubles cliniques et des modifica-

tions sanguines dont l'ensemble est caractéristique de l'insuffisance surrénale et que nous avons décrit au chapitre I de ce travail. C'est ainsi que dans les expériences I, II, III, V, après 3-4 jours sans cortine, les chiens sont asthéniques, choqués, ils présentent au point de vue sanguin de l'hémoconcentration et une chute du taux de Na,Cl et CO^2 dans le sérum. Dans le deuxième cas l'insuffisance rénale s'installe lentement; l'ascension de l'urée sanguine paraît être la seule anomalie sanguine et les troubles cliniques sont minimes; l'appétit, en particulier, reste conservé malgré une azotémie pouvant atteindre 2 gr. (Exp. IV, IX, X, XI). Dans toutes ces expériences l'altération de la fonction uréo-sécrétoire paraît être la seule manifestation de l'insuffisance surrénale.

Comment se fait-il que dans les diverses expériences l'insuffisance rénale revête une allure et une importance si variables? C'est en somme poser la question: pourquoi l'insuffisance surrénale a-t-elle une allure si variable suivant les cas? Plusieurs facteurs sont en cause; nous n'en connaissons que quelques-uns et encore bien imparfaitement.

On sait d'une part qu'il y a un facteur individuel qui fait que pour un animal donné l'insuffisance surrénalienne — et parmi ses manifestations l'insuffisance rénale — s'installe relativement lentement, alors que pour tel autre elle survient très brutalement après l'arrêt de la cortine. L'expérience montre d'ailleurs que, toutes les conditions étant égales, et en particulier à régime égal, les doses de cortine à injecter pour maintenir les chiens

surrénalectomisés en bon état, varient beaucoup d'un animal à l'autre.

D'autre part un rôle très important est joué par le cycle sexuel chez la chienne. Nous n'avons pas l'intention d'examiner ici ce problème. *Rogoff* et *Stewart* (52, 55), *Swingle* et ses collaborateurs (70, 72) ont montré qu'en période d'oestrus, des chiennes surrénalectomisées pouvaient être maintenues dans un état normal sans recevoir de cortine pendant un temps très prolongé. Nous avons fait des constatations analogues. Citons, à titre d'exemple, le cas de la chienne de l'expérience XV qui, en période de rut, reste dans un état clinique excellent 10 jours après l'arrêt de la cortine, avec une insuffisance rénale s'installant très lentement. Ce même animal examiné 5 mois auparavant en période d'anoestrus, tombait après 2 jours d'arrêt de la cortine dans un état d'insuffisance surrénalienne grave, nécessitant la reprise immédiate des injections de cortine.

Il est un autre facteur dont il faut toujours tenir le plus grand compte, c'est la teneur en sel du régime. Si nous considérons le cas du chien cité dans les expériences I et II, la première faite au régime sans sel, la deuxième au régime salé, nous voyons qu'au régime sans sel l'ascension de l'urée sanguine après arrêt de la cortine est bien plus importante qu'au régime salé. De plus l'état clinique est plus gravement atteint. D'ailleurs le simple fait de passer du régime salé au régime sans sel, tout en maintenant fixe la dose de cortine journalière, provoque un ensemble de troubles parmi lesquels le trouble de la fonction uréo-sécrétoire

peut être fort important (58). Citons deux expériences.

Expérience VI.

B... ♂

Cortine 2 cc. pendant toute la durée de l'expérience.
Régime: Viande 500 gr. + NaCl 3 gr.
Régime sans sel du 3 au 11-3-38.

Dates	Sang						Urines	
	Na	Cl	CO^2	I. R.	Hématocr.	Urée	Vol. 24 h cc.	Conc. Urée
3-III.	140,5	105,5	22,9	57	44,9	0,60	500	59
11-III.	132,7	101	20,1	61,5	49,6	1,45	650	35
23-III.	141	104,3	24,1	57	43,5	0,64	380	60

Expérience VII.

B... ♂

Régime: Viande 400 gr. + NaCl 3 gr. Cortine 2 cc.
Suppression du sel du 8-4-35 au 14-4-35.

Dates	Poids kg.	Sang				
		Na	Cl	CO^2	I. R.	Urée
8-IV.	8,500	146	111	20	60	0,76
14-IV.	8,000	144	101	18	69	1,70
23-IV.	8,300	143,5	105		58	0,68

Il serait trop long de donner ici le détail d'expériences dans lesquelles nous avons fait varier soit la dose de cortine, soit la dose de sel ingéré. La diminution de l'un ou de l'autre provoque des modifications de la composition électrolytique du sérum et une ascension de l'urée sanguine. Nos résultats sont absolument superposables à ceux obtenus par *Stahl, Lœb* et *Atchley* (58) par *Harrop* (18) etc. Ils

montrent que si l'on veut se servir des variations de l'urée sanguine chez un chien surrénalectomisé pour tester la cortine, il n'est permis de le faire qu'à la condition de bien préciser le régime de l'animal et en particulier sa teneur en sel.

Fait capital, l'insuffisance rénale au cours de l'insuffisance surrénale est un trouble réversible. Elle disparaît après injection de quantités suffisantes de cortine. Ce fait ressort des recherches de tous les auteurs qui se sont occupés de la question. Comme le montrent les expériences I à IV et IX, X, XI, l'injection de cortine chez un chien en insuffisance détermine une chute de l'urée sanguine et une ascension de la concentration de l'urée dans l'urine, indiquant une amélioration du fonctionnement rénal. Celle-ci est rapide et importante.

En variant la dose de cortine journalière, il est donc possible de faire varier constamment la valeur du fonctionnement rénal.

Chapitre III.

MECANISME DE L'INSUFFISANCE RENALE DANS L'INSUFFISANCE SURRENALE.

Nous voyons chez le chien surrénalectomisé un rapport remarquable entre une fonction physiologique importante: la sécrétion rénale de l'urée et l'activité d'une glande endocrine: le cortex surrénal; nous voyons l'altération de la fonction uréosécrétoire dans l'insuffisance surrénale disparaître sous l'influence d'un extrait glandulaire, la cortine. Il nous a paru intéressant d'étudier par quel mécanisme se produit l'insuffisance rénale dans l'insuffisance surrénale et d'examiner de plus près l'action de la cortine sur le rein.

Nous avons déjà eu l'occasion de dire que les opinions des auteurs diffèrent à ce sujet. Pour les uns, en particulier *Marshall* et *Davis* (44), le cortex surrénal exercerait normalement une action stimulante directe sur le rein; la suppression de cet excitant après surrénalectomie déterminerait un trouble de la fonction rénale. D'autres, sans nier complètement la possibilité d'une action directe

des surrénales sur les reins, attribuent l'insuffisance rénale à la déshydratation et au collapsus vasculaire causés par la suppression de la sécrétion corticale.

C'est à ce mécanisme indirect qu'on pensera sans doute en premier lieu.

Considérons, en effet, le tableau II qui rend compte d'un état d'insuffisance typique. Nous constatons que l'insuffisance rénale n'est pas un phénomène isolé, mais qu'elle est associée à une hémoconcentration qui se manifeste par l'augmentation du chiffre de l'hématocrite, à une chute du taux de Na, Cl, et CO^2 dans le sérum. Inversement, l'amélioration du fonctionnement rénal sous l'influence de la cortine est accompagnée d'une dilution du sang, d'une réascension du taux de Na, Cl et CO^2. Nous avons déjà souligné l'importance de ces modifications sanguines caractéristiques de l'insuffisance surrénale.

De telles anomalies sanguines ne sont-elles pas à elles seules capables de modifier de façon considérable le fonctionnement rénal? Nous n'hésiterons pas à répondre affirmativement à cette question.

Il est en effet facile de provoquer expérimentalement des images sanguines analogues à celles qui se voient dans l'insuffisance surrénale (14). Il suffit d'utiliser pour cela la technique indiquée par *Darrow* (13). On injecte dans le péritoine d'un chien du sérum glucosé à 5% à la dose de 50 à 100 cc par kg. Cette masse liquide s'enrichit progressivement en électrolytes qui quittent le sang et le liquide interstitiel. Au bout de 4 à 5 heures, quand l'équilibre est atteint, on constate que l'animal se trouve dans un état de choc très marqué. Le sang

est concentré, dans le sérum les concentrations de Na, Cl et CO^2 ont fortement baissé. D'autre part cette déshydratation sanguine est accompagnée d'un trouble important du fonctionnement rénal. Si l'on désire maintenir cet état pendant un certain temps, il suffit d'évacuer l'ascite artificiellement créée et de mettre l'animal à un régime sans sel. On constate dans ces conditions que l'état de choc se dissipe, mais les anomalies sanguines persistent. Il n'y a pas d'oligurie. Enfin tous les troubles que nous venons de signaler sont réversibles. L'administration d'une certaine quantité de sel permet le retour de l'image sanguine à la normale; en même temps la fonction uréo-sécrétoire redevient normale.

Voici les données d'une expérience réalisée suivant cette méthode:

Expérience VIII.

D... ♀ Poids 25,100 kg.

Le 20-4-37 injection intra-péritonéale de 1,800 l. de sérum glucosé à 5% à 14 h. A 18 h. ½ évacuation de 1,600 l. de liquide d'ascite. Du 21-4 au 4-5 administration de NaCl.

L'animal jeûne pendant l'expérience. Il reçoit de l'eau à volonté.

Dates	Sang					
	Na	Cl	CO^2	I. R.	Hématocr.	Urée
20 - IV.	150	106,7	22,8	58,5	34,1	0,32
21 - IV.	136	92	18,6	66,5	39,3	1,14
4 - V.	144,5	106	21	58	26,4	0,54

On voit par ce tableau que l'injection de glucose a déterminé une altération rénale importante et des modifications sanguines consistant en une déshydra-

tation du sang (ascension de l'hématocrite et de l'I. R.) et une chute du taux de Na, Cl et CO^2 dans le sérum. Ces troubles sont réversibles. L'administration de sel détermine à la fois une dilution du sang, un retour du taux de Na, Cl et CO^2 à la normale et une amélioration de la fonction uréo-sécrétoire.

Cette expérience doit être rapprochée des cas de déchloruration et de déshydratation dans lesquels l'organisme a perdu de l'eau et des électrolytes (vomissements, diarrhées, coma diabétique etc.) et dans lesquels on retrouve des anomalies sanguines analogues et également une altération de la fonction rénale. Dans tous ces cas le trouble rénal est réversible. Il disparaît quand, après administration d'eau et de sel, le sang a retrouvé sa teneur normale en eau et en électrolytes.

Sans vouloir préciser le mécanisme encore controversé de cette altération rénale, on peut dire que la déshydratation, prise dans un sens élargi du terme, c'est-à-dire perte simultanée d'eau et d'électrolytes, lèse le rein (32, 38, 39).

Il suffit de comparer les expériences II et VIII pour voir combien les modifications sanguines sont semblables dans les deux cas. Par analogie avec l'expérience VIII de déchloruration par le péritoine, nous sommes donc amenés à dire que les modifications sanguines si fréquemment rencontrées dans l'insuffisance surrénale: hémoconcentration et chute de la concentration des électrolytes, et dont nous avons donné plusieurs exemples, sont par elles-mêmes capables de déterminer une altération de la fonction uréo-sécrétoire.

D'autre part nous savons que l'injection de doses suffisantes de cortine provoque une dilution du sang, un retour du taux des électrolytes à leur chiffre normal et en même temps une amélioration du fonctionnement rénal. Là encore ce phénomène est à rapprocher de la deuxième partie de l'expérience VIII où la réhydratation du sang permet à nouveau un fonctionnement rénal normal.

Les faits que nous venons d'énoncer nous amènent à la conclusion qu'une des causes de l'insuffisance de la fonction uréo-sécrétoire dans l'insuffisance surrénale doit être la déshydratation sanguine, causée elle-même par la suppression de la sécrétion corticale. L'injection de cortine détermine une réhydratation sanguine; celle-ci à son tour provoque une amélioration de la fonction rénale. La cortine agit donc sur le rein d'une façon indirecte, en contrôlant l'hydratation et le taux des électrolytes du sang.

Mais ce mécanisme est-il le seul à intervenir? La cortine n'exerce-t-elle pas une action «directe» sur le rein, ou plus exactement n'agit-elle pas sur le rein par un mécanisme différent de celui que nous venons d'indiquer?

Nous nous sommes efforcés de mettre en évidence une telle action.

*
* *

Nous avons tenté de réaliser des expériences dans lesquelles après arrêt, puis reprise des injections de cortine, les variations de l'urée seraient les seules variations observées dans le sang. De telles expériences démontreraient l'existence d'une action de la cortine sur le rein, se faisant par un méca-

nisme différent de celui que nous venons d'indiquer dans les pages qui précèdent, sans que nous ayons pour cela le droit de qualifier cette action de «directe». Il s'agissait donc de réduire le nombre des variables et d'éviter en particulier les variations de la concentration des différents électrolytes et les variations de l'hydratation du sang.

Nous avons décidé de réaliser nos expériences au régime sans sel. Nous savions, en effet, que si le régime contient une quantité importante de sel, le fait de suspendre, puis de reprendre les injections de cortine, détermine des fluctuations importantes de l'hydratation de l'organisme et, en particulier du sang et de la concentration des différents électrolytes dans le sérum.

D'autre part, quand l'insuffisance surrénalienne s'installe brusquement, on observe généralement des variations importantes au point de vue de l'hydratation et des électrolytes du sang. Nous avons pu faire nos observations sur des animaux chez lesquels l'insuffisance surrénalienne s'installait très lentement après suppression de la cortine, ou qui recevaient des doses insuffisantes de cortine.

Nous allons d'abord rapporter, en les commentant, nos expériences, puis en discuter les résultats.

Expérience IX.

R... ♀ (Anœstrus).

Régime: Viande 400 gr. sans sel depuis le 2 octobre 1936.

Cortine: 4 cc.

Nous résumerons les données de l'expérience dans le tableau suivant. Les urines ont été recueillies 3 fois par jour et analysées. Nous ne donnerons les

résultats des examens des différentes portions d'urine que pour les journées des 27 et 28 octobre, où ils présentent un intérêt particulier.

Dates	Poids kg.	Sang						Urines		
		Na	Cl	CO^2	I. R	Hématocr.	Urée	Vol.	Conc. Urée	Débit Na gr.
12 - X.	10,800	144	106	23	60	32,9	0,56	225	106	
19 (1)	10,800	142	107,7	22	60	34,8	0,58	260	90	
20	10,750							281	85	0,34
21	10,700	138	103	19	62	34,9	0,60	294	71	0,31
22	10,700							365	60	0,23
23	10,700	139	103	18	61,5	35	0,92	446	43	0,12
24	10,700							602	50	0,17
25	10,700	139,6	103	18	62	35,8	0,96	476	46	0,29
26	10,800							578	47	0,37
27 16H	10,750							140	45	
23H								275	44	0,36
28 9H	10,650	139	104	19,4	62	32,3	1,46	171	48	
18H								18	19	
(2) 19H										
23H								180	32	0,08
29 (3) 9H	10,800	138	102		63	28,5	1,80	390	41	
19H								155	56	
24H								263	55	0,26
30 9H	10,650	139	103,5		60,5	27,2	0,75	150	54	

(1) Suppression des injections de cortine du 19 au 27 octobre 1936.

(2) Le 28 octobre à 19 h. injection de 4 cc de cortine.

(3) Le 29 octobre injection de 10 cc de cortine.

Le chien est resté en très bon état général jusqu'au 27 octobre. Le 28 il mange sans entrain, il a l'air fatigué, il a des renvois et baîlle fréquemment. Le 29, après la reprise de la cortine, il est bien plus actif, l'appétit est meilleur. Le 30 l'état est parfait. Pendant toute la durée de l'expérience, il a mangé tous les jours sa ration de 400 gr. de viande.

Le poids baisse un peu après arrêt de la cortine, il subit des variations assez irrégulières pendant les jours qui précèdent et qui suivent la reprise de la cortine, variations dont l'interprétation est assez difficile.

Les variations de concentration des différents électrolytes sont de faible amplitude. Après arrêt de la cortine Na, Cl et CO^2 baissent légèrement, puis restent pratiquement en plateau pendant la majeure partie de cette période. Après la reprise de la cortine les variations de Na et Cl ne dépassent pas 1 m. éq. L'I. R. s'élève un peu après l'arrêt de la cortine, puis reste en plateau; il baisse un peu après la reprise des injections. L'hématocrite varie peu durant la période sans cortine, il subit une baisse importante (15%) 12 h. après la première injection de cortine, baisse qui s'accentue par la suite.

La valeur de la fonction rénale varie beaucoup. Dès l'arrêt des injections de cortine, elle baisse progressivement, baisse qui se manifeste par une ascension de l'urée sanguine et une chute de la concentration de l'urée dans l'urine, qui, rappelons-le, est une concentration maxima. Le volume urinaire des 24 h. a plus que doublé à la fin de la période sans cortine. A aucun moment les urines ne contiennent de l'albumine.

Dans la journée du 28 octobre l'état rénal s'aggrave brusquement, la concentration urinaire de l'urée s'effondre de 48 à 19 p. mille et le volume urinaire tombe à 18 cc en 9 heures.

Immédiatement après la reprise de la cortine, la fonction rénale s'améliore de façon frappante. La concentration de l'urée dans l'urine monte rapidement; elle atteint 32 p. mille dans les heures qui suivent l'injection et 56 p. mille moins de 21 h. plus tard. C'est cette ascension de la concentration urinaire de l'urée qui traduit une amélioration notable de la fonction uréo-sécrétoire, alors que l'urée sanguine continue à s'élever légèrement de 1,46 à 1,80 pour tomber à 0,75 36 h. après la reprise de la cortine.

Si l'on essaye de trouver des parallélismes entre les diverses variations observées, on voit que dans la période sans cortine l'altération progressive de la fonction uréo-sécrétoire n'est parallèle ni aux concentrations de Na, Cl ou CO^2, ni à l'I. R., ni à l'hématocrite; son amélioration rapide après la reprise de la cortine n'est parallèle ni à Na,, ni à Cl, mais coïncide avec une chute importante de l'hématocrite.

*
**

Expérience X.

N... ♀ (Anœstrus).

Régime: Viande 400 gr. sans sel.
Cortine: 4 cc. jusqu'au 23 juin 1936.

Dates	Poids kg.	Sang							Urines		
		Na	Cl	CO^2	K.	I. R.	Hématocr.	Urée	Vol. 24 h. cc	Conc. Urée	Débit Na gr.
2-VI.	10,700	141	105	19,8		53,5	41,8	1,02			
7-VI.	10,550	145	109,5	19		54	41,5	1,46	470	49	
14-VI.	10,450	144,5	108,6	17,6		52,5	38	1,67	540	37	
21-VI.	10,300	149	110	19		56,5	39	1,70	565	43	0,17
24-VI.	10,200	147	110,5	17,2	6,3	55	36,9	2,28			
		Injection de 2 × 15 cc de cortine							693	46	0,06
25-VI.	10,200	149	110	19,9	6,1	54	32,6	1,25			
		Injection de 2 × 15 cc de cortine							520	56	0,27
26-VI.	10,200	143	109,4	19,7	6,2	53	29,4	0,78	355	60	0,40

Du 2 au 23 juin l'animal reçoit 4 cc de cortine par jour, dose qui s'avère être insuffisante pour maintenir le chien en état normal. Il est resté en très bon état général jusqu'au 22 juin. Le 23 il mange sans entrain et paraît fatigué. Le 24 il est dans le même état. Il reçoit ce jour-là 15 cc de cortine à 11 h. et à 17 h. Le 25 il paraît encore assez fatigué, mais l'appétit est plus vif. Il recoit ce jour-là encore 2 fois 15 cc de cortine. Le 26 il est très actif et mange avec voracité.

Cette expérience diffère donc de la précédente par le fait que pendant la première période les injections de cortine ne sont pas complètement supprimées, mais sont données à des doses relativement faibles de sorte que le chien finit par entrer dans un état d'insuffisance surrénalienne. Quand l'azotémie a atteint un taux élevé, on injecte pen-

dant une deuxième période de 2 jours des doses massives de cortine.

Pendant la première période (cortine 4 cc) le poids baisse progressivement de façon importante, il reste stationnaire après les doses massives de cortine. Le taux des électrolytes varie peu, en particulier celui de Cl, CO^2 et K reste assez fixe; Na tend plutôt à s'élever pendant la période d'insuffisance progressive et oscille après les doses massives de cortine, passant de 147 à 149, puis baissant à 143. L'I. R. tend à s'élever, mais irrégulièrement pendant la première période, il baisse régulièrement d'un degré par jour pendant la deuxième. Durant la période d'insuffisance l'hématocrite tend à baisser, surtout pendant les derniers jours. Il tombe brusquement de 36,9 à 32,6 après la première dose de 30 cc de cortine, et de 32,6 à 29,1 après la deuxième, soit une baisse de 22% en 48 heures.

Pendant la période d'insuffisance la sécrétion de l'urée devient de plus en plus mauvaise. L'ascension progressive de l'azotémie en est le signe le plus frappant. En outre le volume urinaire augmente, la concentration de l'urée dans l'urine baisse. Il n'y a pas d'albuminurie. Après les fortes doses de cortine l'urée tombe brutalement en 24 h. de 2,28 à 1,25, puis à 0,78 pendant les prochaines 24 h., en même temps que la concentration de l'urée dans l'urine passe de 43 à 60 p. mille. La fonction uréosécrétoire s'est donc améliorée d'une façon très importante et très rapide.

Nous voyons que dans cette expérience les variations de l'urée sanguine ne présentent aucun parallélisme avec les variations des concentrations

des électrolytes. Dans la deuxième période de l'expérience la chute de l'urée est contemporaine d'une chute importante de l'hématocrite et d'une baisse de l'I. R.

*
* *

Expérience XI.

N... ♀ (Anœstrus).

Régime: Viande 500 gr. sans sel. Cortine 4 cc.

Dates	Poids kg.	Sang Na	Cl	CO^2	I. R.	Hématocr.	Gl. rouges millions	Hb.%	Urée	Urines Vol. 24 h cc	Conc. Urée	Débit Na gr.
5-XI-37	11,000	143,5	107	20,4	55	36,7	5,5	65	0,80	500	48	
6												
7										530	47	
8										620	38	
9										900	42	
10	11,500					39,4			1,50	720	43	
11										770	45	0,39
12	11,400	145,5	110	20	55,5	39,7	5,2	75	2,07	725	43	0,29
13	11,400	147	110		55	38,6	5,2	75	2,09			
			Injection de 2 × 15 cc de cortine							770	53	0,05
14	11,350		107	21,6	Lipémie	34,1	4,7	65	0,99			
			Injection de 2 × 15 cc de cortine							450	60	0,26
15	11,500	145,5	107	23	Lipémie	30,2	4,1	60	0,74			

Cette expérience est faite suivant le même schéma que la précédente. Elle a donné les mêmes résultats. Du 5 au 12 novembre 1937 l'animal reçoit 4 cc de cortine par jour, dose insuffisante, comme

le prouve l'ascension de l'urée sanguine et, au point de vue clinique, une légère baisse de la vivacité vers la fin de cette première période. Il reçoit le 13 novembre deux fois 15 cc de cortine et le 14 novembre deux fois 10 cc. Le 13 au soir l'animal a retrouvé son entrain normal. Le 14 il dévore sa ration en quelques instants, alors que les 3 à 4 jours précédents l'appétit était bien moins vif.

Pendant la première période le poids diminue progressivement, il baisse encore après la première dose de 30 cc de cortine et se relève après la deuxième.

Les variations des électrolytes sont extrêmement faibles.

L'I. R. varie peu. L'hématocrite s'élève de 36,7 à 39,7 du 5 au 12 novembre, il s'est un peu abaissé à 38,6 le 13 novembre. Après la première dose de 30 cc de cortine il tombe brusquement à 34,1 et après la seconde à 30,1 soit au total une diminution de 22%. Le nombre des globules rouges et le taux de l'hémoglobine diminuent dans la même proportion pendant cette période.

Les variations de valeur de la fonction uréosécrétoire sont très importantes. Pendant la première période l'urée du sang passe en 7 jours de 0,80 à 2,09; après l'administration des fortes doses de cortine elle tombe brusquement en 24 h. à 0,99 et en 48 h. à 0,74. En même temps la concentration de l'urée dans l'urine s'élève de 43 à 60 p. mille. Il n'y a pas d'albuminurie.

Nous ne voyons aucune corrélation entre les variations de l'urée et celles des électrolytes du sang. Par contre l'ascension de l'urée pendant la première période est contemporaine d'une ascen-

sion légère de l'hématocrite et surtout la chute de l'urée consécutive aux injections des fortes doses de cortine est associée à une chute très importante de l'hématocrite.

*
**

Voici encore une autre expérience plus courte et moins caractéristique.

Expérience XII.

N... ♀ (Anœstrus).

Régime: Viande 500 gr. Sel: 2 gr.
Injection de 4 cc. de cortine jusqu'au 20 octobre 1937.

Dates	Poids kg.	Sang								Urines	
		Na	Cl	CO^2	I. R	Hématocr.	Gl. rouges millions	Hb. %	Urée	Vol. 24 h cc	Conc: Urée
21-X.	11,650	144	109,4	22	53,5	40,6	5,9	75	0,78	365	70
		Injection de 20 cc de cortine									
22-X.	11,650	143,5	108,4	21	52	36,4	5	65	0,62	310	75

Comme dans les expériences précédentes, l'injection d'une dose massive de cortine détermine une baisse de l'urée du sang avec ascension de la concentration de l'urée dans l'urine, une baisse de l'hématocrite et de l'I. R. Le taux des électrolytes ne varie pas. Le poids reste fixe.

*
**

Quelles conclusions pouvons-nous tirer de ces diverses expériences?

Nous allons considérer séparément les deux parties dont elles sont formées.

Pendant la première partie, celle de l'installation progressive et généralement assez lente de l'état d'insuffisance surrénalienne, les examens du sang montrent une ascension progressive de l'urée sanguine, mais donnent par ailleurs des résultats assez irréguliers. Nous reviendrons tout à l'heure sur cette partie des expériences et n'examinerons pour le moment que leur deuxième partie, celle où, sous l'influence de doses massives de cortine, l'état des animaux s'améliore brusquement en 1 ou 2 jours. Pendant cette période nous avons pu faire dans toutes nos expériences les mêmes constatations.

En premier lieu nous avons vu que l'injection de fortes doses de cortine déterminait régulièrement une amélioration très importante de la fonction uréo-sécrétoire, sévèrement altérée pendant la période d'insuffisance. Nous retrouvons là un fait déjà connu. Cette amélioration de la sécrétion rénale de l'urée apparaît comme indépendante des variations de la concentration des électrolytes du sérum. Ces variations sont généralement peu importantes et se font dans un sens variable. Tantôt la chute de l'urée sanguine est associée à une baisse légère de Na, Cl ou CO^2, tantôt au contraire à un relèvement léger du taux de ces électrolytes. K, dosé dans l'une des expériences, n'a pas varié.

Et cependant nous pouvons dire que nous avons échoué dans notre tentative de réaliser des expériences où, sous l'influence de la cortine, l'urée aurait été seule à varier parmi les éléments du sang. En effet, dans toutes nos expériences la chute de l'urée est accompagnée d'une chute de l'hématocrite. Cette chute de l'hématocrite généralement

associée à une baisse légère de l'I. R. est trop importante et trop régulière pour qu'on puisse la négliger. Comment devons-nous l'interpréter?

On peut se demander, en effet, si la baisse de l'hématocrite dans nos expériences n'est pas simplement due aux saignées assez importantes (35 cc env.) que constitue chaque prise de sang. Pour répondre à cette question nous avons fait chez le chien qui avait servi aux expériences X, XI et XII, 4 prises de sang de 35 cc, à 24 h. d'intervalle. Pendant ce temps, le chien recevait 4 cc de cortine par jour, dose qui lui avait déjà été administrée pendant les 15 jours précédant l'expérience et que nous savions être légèrement insuffisante. Après la 4e prise de sang une dose de 20 cc de cortine a été administrée (une partie de l'expérience a déjà été rapportée sous le n° XII).

Expérience XIII.

Dates	Sang							
	Na	Cl	CO^2	I. R.	Hématocr.	Gl. rouges millions	Hb. %	Urée
18-X-37	149,5	108	22,2	56	44,3			0,58
19 —	149,5	111,6	19,8	53,5	41,7			0,64
20 —	145,5	111,9	21,5	54	42,2	6,1	75	0,68
21 —	144	109,4	22	53,5	40,6	5,9	75	0,78
	Injection de 20 cc de cortine							
22 —	143,5	108,8	21	52	36,4	5	65	0,62

Nous voyons que la baisse de l'hématocrite, déterminée par les prises de sang, varie entre 3,7% et 5,8%, alors qu'elle est de 9% après l'injection

de cortine. Dans cette expérience l'animal se trouvait en bon état. Si nous considérons maintenant l'expérience XI, nous voyons qu'à un moment où l'animal se trouve en mauvais état avec une urée de 2,07, la prise de sang du 12 novembre fait passer l'hématocrite de 39,7 le 12, à 38,6 le 13 novembre, soit une baisse de 2,7%, et qu'après l'injection de 30 cc de cortine il tombe à 34,1, soit une baisse de 11,6%.

Ces faits nous font conclure que chez le chien surrénalectomisé c'est l'injection de cortine qui provoque une baisse de l'hématocrite.

Cette baisse peut être due, soit à une dilution du sang, soit à une rétraction des globules rouges. Dans les cas où nous avons compté les globules rouges et dosé l'hémoglobine (hémoglobinomètre de Sahli), nous avons vu que les chiffres des hématies et de l'hémoglobine (mesurés avec des méthodes assez grossières) baissent approximativement dans les mêmes proportions que l'hématocrite.

Nous n'avons pas cherché à mesurer directement le volume sanguin. Nous basant sur les données des travaux de *Swingle* (65), de *Harrop* (23) nous admettrons que les variations de l'hématocrite donnent une idée, idée imprécise sans doute, mais suffisante, des variations du volume sanguin. Nous disons donc que l'injection de cortine détermine une augmentation du volume sanguin.

On peut se demander d'où sont tirés les électrolytes et l'eau qui servent à augmenter le volume sanguin. Une partie de ce matériel provient sans

doute des ingesta. Nous relevons en effet dans nos expériences que pendant les 24 heures qui suivent les injections des fortes doses de cortine, l'élimination urinaire de Na tombe à l'état de traces, pour reprendre ultérieurement aux mêmes taux qu'avant l'injection. Nous n'avons pas réalisé d'expériences de bilans, mais comme pendant toute la durée des expériences les chiens ont toujours mangé la même quantité de viande non salée et que cette viande devait contenir chaque jour à peu près la même quantité de NaCl, il est permis, croyons-nous, de dire que dans nos expériences l'injection de fortes doses de cortine à des chiens en état d'insuffisance, déterminait une rétention de Na. Cette opinion cadre d'ailleurs avec les résultats des travaux de *Harrop, Thorn* etc. (18, 29, 73).

Certaines de nos expériences nous font penser que le matériel servant à augmenter le volume sanguin avait en outre une autre origine et provenait d'un transfert d'électrolytes et d'eau dans l'organisme lui-même, des espaces interstitiels ou cellulaires vers le sang. Mais nous n'avons pas l'intention d'étudier ici les problèmes que pose cette dilution du sang, sur laquelle *Swingle* (61 et suivants) puis *Harrop* (23) ont déjà insisté dans leurs travaux. Nous nous bornerons à constater que l'injection de fortes doses de cortine à nos animaux en état d'insuffisance détermine à la fois une dilution du sang et une amélioration de la fonction uréo-sécrétoire des reins.

Devons-nous admettre qu'il n'y a entre ces deux phénomènes qu'un simple rapport de simultanéité

et aucun rapport de causalité, que la cortine agit séparément, d'une part sur le volume sanguin et d'autre part directement sur le rein, ou bien, au contraire, l'amélioration de la fonction rénale n'est-elle qu'un effet de la dilution du sang, la cortine n'agissant sur le rein que de façon indirecte?

Certaines expériences nous paraissent donner une réponse satisfaisante à cette question. Au lieu de provoquer l'amélioration de l'état d'insuffisance surrénalienne par l'injection de fortes doses de cortine, nous l'avons fait par l'administration de NaCl. Dans ces conditions nous avons obtenu, comme après administration de cortine, une dilution du sang, qui se traduit par la baisse de l'hématocrite, et une amélioration de la fonction uréosécrétoire.

Chez le chien qui avait servi aux expériences précédentes, nous avons laissé s'installer un état d'insuffisance, soit en supprimant les injections de cortine, soit en en donnant des doses insuffisantes. Nous avons attendu que l'urée sanguine ait atteint un taux voisin de celui qu'elle avait atteint dans les expériences précédentes. A ce moment, une certaine quantité de NaCl était ajoutée à la ration de viande, sans que rien n'ait été modifié quant aux injections de cortine. Voici le résumé de deux expériences.

Expérience XIV.

N... ♀ (Anœstrus).

Régime: Viande 500 gr. sans sel.
Cortine 4 cc. pendant toute la durée de l'expérience.

Dates	Poids kg.	Sang							Conc. Urée Urines	Constante uréo-sécrétoire
		Na	K	Cl	CO^2	I.R.	Hématocr.	Urée		
26-VI-37	10,200	143	6,2	109,4	19,7	53	29,4	0,78	50	0,26
2-VII.	10,250	145	6	107	19	55	32,9	1,26	37	0,81
8-VII.	10,200	149	6,1	107	19	54,5	37,2	2,15	30	1,71
		1 gr. Na Cl ajouté à la ration du 8.								
9-VII.	10,300	147,5		108	20	53,5	33,6	1,70	47	0,64
		1 gr. Na Cl ajouté à la ration du 9.								
10-VII.	10,400	151	5,4	110	19,5	52	31,5	1,30	51	0.46

Pendant la première partie de l'expérience, période d'insuffisance progressive, le chien reste en bon état clinique; il mange constamment de bon appétit toute sa ration, même quand l'urée sanguine atteint le chiffre de 2,15. Le poids ne varie pas. Le taux des électrolytes ne subit que des variations faibles. L'I.R. s'élève un peu, l'hématocrite s'élève progressivement de 29,4 à 37,2. La fonction uréo-sécrétoire s'altère de plus en plus, l'urée du sang monte de 0,78 à 2,15, la concentration de l'urée dans l'urine baisse de 50 à 30 p. mille. Le volume urinaire des 24 heures augmente de 355 cc le 26 juin à 540 cc le 8 juillet.

L'adjonction de 1 gr. de NaCl à la ration détermine une dilution du sang qui se traduit par une baisse de l'hématocrite de 37,2 à 33,6, puis 31,5 (soit 15% au total) et une baisse de l'I.R. de 54,5 à 53,5, puis 52. Le taux des électrolytes varie peu. Le poids augmente de 100 gr. après chaque dose de NaCl, indiquant une réhydratation générale de l'organisme. En même temps survient une amélio-

ration très importante de la fonction uréo-sécrétoire qui se manifeste par une chute de l'urée sanguine de 2,15 à 1,70 puis 1,30 et une augmentation de la concentration de l'urée dans l'urine de 30 à 47, puis 51 p. mille.

Dans une autre expérience le chien a été maintenu sans cortine pendant toute la durée de l'expérience.

Expérience XV.

N... ♀ (Œstrus).

Régime: Viande 500 gr. sans sel.
Suppression de la cortine à partir du 10-8-37.

Dates	Poids kg.	Sang						Conc. Urée Urines	Constante uréo-sécrétoire
		Na	Cl	CO^2	I.R.	Hématocr.	Urée		
10-VIII.	10,600	148	110	22	54	40,4	0,78	81	0,19
25-VIII.	10,550	142,7	106	18,5	56	41,6	2,34	17	2,6
2 gr. Na Cl ajoutés à la ration quotidienne du 25 au 29									
30-VIII.	10,500	148	110	19	52	33,4	0,97	36	0,48

Le 25 août le chien est tombé dans un état d'insuffisance rénale sévère avec une azotémie de 2,34 et une concentration de l'urée dans l'urine qui n'est plus que de 17 p. mille. L'administration de sel (sans cortine) fait tomber l'urée du sang en 5 jours à 0,97 et la concentration de l'urée dans l'urine se relève à 36 p. mille. En même temps se fait une dilution du sang: l'I.R. qui, pendant la période d'azotémie ascendante était monté de 54 à 56, tombe à 52 et l'hématocrite qui était passé de 40,4 à 41,6 tombe à 33,4. Le poids ne varie pratiquement pas. Les concentrations des électro-

lytes subissent une baisse légère pendant la première partie de l'expérience et se relèvent après l'administration de sel.

Ces deux dernières expériences doivent être rapprochées des précédentes. Comparons par exemple les expériences XIV et XI. Dans les deux cas nous avons déterminé à la fois une amélioration du fonctionnement rénal et une augmentation du volume sanguin; mais dans un cas cet effet a été obtenu en augmentant la dose de cortine, tandis que dans l'autre il l'a été en administrant du sel, la dose de cortine restant fixe. L'expérience XV est encore plus nette. Dans cette expérience nous avons obtenu par l'administration de sel seul, sans cortine, une dilution du sang et une amélioration du fonctionnement rénal comparables à celles obtenues avec de la cortine, dans l'expérience IX par exemple.

L'ensemble de nos expériences nous conduit à la conclusion suivante: chaque fois que chez le chien surrénalectomisé en état d'insuffisance, nous avons réussi à provoquer une dilution du sang, soit par l'administration de cortine, soit par l'administration de sel, chaque fois nous avons assisté à une amélioration importante de la fonction uréosécrétoire. Entre ces deux phénomènes il y a donc plus qu'une simple coïncidence et l'on est en droit de penser que c'est l'augmentation du volume sanguin qui améliore la sécrétion rénale de l'urée, par un mécanisme que nous n'avons pas précisé.

Nous sommes donc amenés à dire que l'action de la cortine sur le rein est essentiellement une action indirecte liée à l'action de la cortine sur le volume sanguin.

L'injection de cortine chez les chiens en état d'insuffisance surrénalienne est suivie très régulièrement d'une chute de l'urée et d'une baisse de l'hématocrite. On s'attendrait à trouver les phénomènes inverses dans la phase d'installation de l'insuffisance. S'il en est bien ainsi pour l'urée, il n'en est pas toujours de même pour l'hématocrite dont les variations pendant la période d'insuffisance sont plus irrégulières, ce qui enlève aux expériences le caractère parfaitement cyclique auquel on pouvait s'attendre. L'hématocrite monte bien dans la première partie des expériences XI, XIV et XV, il varie irrégulièrement dans les expériences IX et X. Il importe de souligner le fait que la deuxième partie des expériences, période de «guérison» par la cortine, est extrêmement courte et porte sur 24 à 48 heures, alors que l'insuffisance met 7 à 22 jours à se constituer. Il n'est pas impossible que pendant cette période assez longue, certains facteurs viennent influencer le chiffre de l'hématocrite, facteurs qui n'ont plus le temps d'intervenir durant la très courte période de restauration. Il est en particulier permis de penser à la possibilité d'une anémie, qui aurait le temps de se produire et de déprimer le chiffre de l'hématocrite. On y pense d'autant plus volontiers qu'à la fin des expériences le chiffre de l'hématocrite est toujours plus bas qu'au début et reste bas pendant un certain temps, alors que le chien est en bon état à ces deux moments, sans manifestations d'insuffisance. *Pfiffner* et *Swingle* (50) ont d'ailleurs noté l'anémie parmi les manifestations de l'insuffisance surrénalienne. Faute de documents nous ne pouvons nous prononcer avec certitude à ce sujet.

On pourrait être tenté de dire que la cortine n'exerce pas d'action sur le rein en dehors de celle, indirecte, qu'elle peut exercer à la faveur de son action sur le volume sanguin. *Swingle* (63), *Harrop* (19), *Allers* et *Kendall* (2) n'ont-ils pas maintenu des chiens surrénalectomisés en vie pendant plusieurs mois, sans leur donner de cortine, rien qu'en leur administrant des sels de Na et sans que chez leurs animaux la fonction rénale ne paraisse gravement altérée? Pour notre part, nous n'osons pas considérer le problème de l'action de la cortine sur le rein comme entièrement résolu. Nous ne pouvons pas affirmer que dans les expériences où nous avons provoqué par l'administration de sel une baisse de l'hématocrite chez des chiens en insuffisance, l'amélioration de la fonction rénale a été exactement la même que dans les expériences où la même baisse de l'hématocrite a été obtenue par l'injection de cortine. D'autre part, nous n'avons examiné que certains aspects du problème si complexe de l'insuffisance surrénalienne. Des facteurs d'une très grande importance, comme la tension artérielle (71), n'ont pas pu être étudiés. Le problème de l'action de la cortine sur le rein mérite encore de nouvelles études.

⁂

Dans les pages qui précèdent nous avons étudié l'action d'un produit bien défini, la cortine *Organon*, sur le rein de chiens surrénalectomisés.

Il nous reste, pour terminer, à examiner un problème important, celui de l'action de la surrénale sur le rein. Il ne nous est en effet pas permis de considérer sans discussion la cortine comme iden-

tique à l'hormone cortico-surrénale. Nous n'avons pas l'intention de nous engager à fond dans ce débat. Disons seulement que la cortine fait disparaître tous les troubles connus provoqués par l'ablation des surrénales chez le chien et qu'elle semble donc suppléer totalement à la sécrétion cortico-surrénale supprimée et en posséder toutes les propriétés. Il nous paraît donc vraisemblable que le cortex surrénal exerce normalement sur le rein un contrôle avant tout indirect, par son action sur le volume sanguin, liée elle- même à son action sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes. Nous ne pouvons pas souscrire à l'opinion formulée autrefois par *Porak* et *Chabanier*, par *Marshall* et *Davis*, et reprise par plusieurs auteurs, qui veut que la cortico-surrénale exerce normalement une action stimulante directe sur le rein. Cette action reste encore à démontrer. Dans le déterminisme de l'insuffisance rénale au cours de l'insuffisance surrénale, les variations du volume sanguin ont une importance fondamentale.

CONCLUSIONS.

1° Au cours de l'insuffisance surrénalienne chez le chien apparaît régulièrement un trouble de la fonction uréo-sécrétoire des reins, caractérisé par l'ascension de l'urée sanguine et par la diminution du pouvoir du rein de concentrer l'urée dans l'urine. Il n'y a pas d'oligurie. Lorsque celle-ci apparaît, il s'agit toujours d'un phénomène terminal.

2° L'altération de la fonction uréo-sécrétoire dans l'insuffisance surrénalienne est réversible et disparaît après injection de doses suffisantes de cortine.

3° a) L'amélioration de la fonction rénale consécutive à l'injection de cortine chez le chien en état d'insuffisance surrénalienne, se fait parallèlement à une baisse de l'hématocrite (c'est-à-dire à une augmentation du volume sanguin). Nous n'avons pas constaté de corrélation entre les variations de l'urée et celles des concentrations de Na et Cl du sérum.

b) L'augmentation du volume sanguin, accompagnée d'une amélioration de la fonction rénale,

peut être obtenue par l'administration de NaCl seul sans cortine.

c) Il existe donc un rapport entre l'augmentation du volume sanguin et l'amélioration de la fonction uréo-sécrétoire.

d) Nos expériences ne nous ont pas permis de mettre en évidence une action directe de la cortine sur le rein.

4° Il est permis de penser que les effets physiologiques de l'hormone cortico-surrénale sont les mêmes que ceux de la cortine et que le cortex surrénal exerce sur la fonction uréo-sécrétoire des reins un contrôle avant tout indirect, grâce à son action sur le volume sanguin, dont les variations sont liées au métabolisme des électrolytes et de l'eau.

Vu: Le Doyen,
A. FORSTER.

Vu. Le Président de Thèse.
L. AMBARD.

Vu et permis d'imprimer:

Strasbourg, le 31 mars 1938.

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université:
J. DRESCH.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

1. W. D. ALLERS and L. A. CRANDALL. — Growth in adrenalectomized puppies on diet low in potassium, high in sodium chloride and sodium citrate. — Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 1936, vol. 34, p. 878.
2. W. D. ALLERS and E. C. KENDALL. — Maintenance of adrenalectomized dogs without cortin (suprarenal preparation) through control of mineral constituents of diet. — Am. J. Physiol. 1937, vol. 118, p. 87.
3. L. AMBARD et E. PAPIN. — Etude sur les concentrations urinaires. — Arch. Internationales de Physiol. 1909, vol. 8, p. 437.
4. L. AMBARD. — Physiologie normale et pathologique des reins. — Paris 1931 (Masson), p. 23.
5. D. W. ATCHLEY. — Medical Shock. — J. A. M. A. 1930, vol. 95, p. 385.
6. F. G. BANTING and S. GAIRNS. — Suprarenal insuffiency. — Am. J. Physiol. 1926, vol. 77, p. 100.
7. E. J. BAUMANN and S. KURLAND. — Changes in the inorganic constituents of blood in suprarenalectomized cats and rabbits. — J. Biol. Chem. 1927, vol. 71, p. 281.
8. L. BLUM et C. VAN CAULAERT. — Le rôle du sel dans les néphrites. — Paris 1931 (Masson).
9. S. W. BRITTON and H. SILVETTE. — Effects of cortico-adrenal extract on carbohydrate metabolism in normal animals. — Am. J. Physiol, 1932, vol. 100, p. 693.
10. S. W. BRITTON and H. SILVETTE. — The apparent prepotent function of the adrenal glands. — Am. J. Physiol. 1932, vol. 100, p. 701.
11. S. W. BRITTON and H. SILVETTE. — On the function of the adrenal cortex- general, carbohydrate and circulatory theories. — Am. J. Physiol. 1934, vol. 107, p. 190.

12. S. W. BRITTON and H. SILVETTE. — A comparison of sodium, chloride and carbohydrate changes in adrenal insufficiency and other experimental conditions. — Am. J. Physiol. 1937, vol. 118, p. 594.
13. D. DARROW and H. YANNET. — The changes in the distribution of body water accompanying increase and decrease in extra-cellular electrolytes. — J Clin. Invest. 1935, vol. 14, p. 266.
14. A. GILMAN. — Experimental sodium loss analogous to adrenal insufficiency, the resulting watershift and sensitivity to hemorrage. — Am. J. Physiol. 1934, vol. 108, p. 662.
15. G. A. HARROP, A. WEINSTEIN, L. J. SOFFER and J. H. TRESCHER. — The diagnosis and treatment of Addison's disease. J.A.M.A. 1933, vol. 100, p. 1850.
16. G. A. HARROP and A. WEINSTEIN. — Cortical suprarenal insufficiency and the action of the cortical hormone upon the normal and suprarenalectomized dog. — J. Exper. Med. 1933, vol. 57, p. 305.
17. G. A. HARROP, A. WEINSTEIN, L. J. SOFFER and J. H. TRESCHER. — Metabolism, circulation and blood concentration during suprarenal insufficiency in the dog. — J. Exper. Med. 1933, vol. 58, p. 1.
18. G. A. HARROP, L. J. SOFFER, R. ELLSWORTH and J. H. TRESCHER. — Plasma electrolytes and electrolyte excretion during suprarenal insufficiency in the dog. — J. Exper. Med. 1933, vol. 58, p. 17.
19. G. A. HARROP, L. J. SOFFER, W. M. NICHOLSON and M. STAUSS. — The effect of sodium salts in sustaining the suprarenalectomized dog. — J. Exper. Med. 1935, vol. 61, p. 839.
20. G. A. HARROP, W. M. NICHOLSON and M. STRAUSS. — The influence of the cortical hormone upon the excretion of water and electrolytes in the suprarenalectomized dog. — J. Exper. Med. 1936, vol. 64, p. 233.
21. G. A. HARROP and G. W. THORN. — The effect of suprarenal cortical hormone upon the electrolyte excretion of the intact normal dog. A proposed method of comparative assay. — J. Exper. Med. 1937, vol. 65, p. 757.

22. G. A. HARROP. — The water and salt hormone of the adrenal cortex. — Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 1936, vol. 59, p. 25.

23. G. A. HARROP. — The influence of the adrenal cortex upon the distribution of body water. — Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 1936, vol. 59, p. 2.

24. F. A. HARTMAN, C. G. Mac ARTHUR, F. D. GUNN, W. E. HARTMAN and J. J. Mac DONALD. Kidney function in adrenal insufficiency. — Am. J. Physiol. 1927, vol. 81, p. 244.

25. F. A. HARTMAN, K. A. BROWNELL, W. E. HARTMAN, G. A. DEAN and C. G. Mac ARTHUR. — The hormone of the adrenal cortex. — Am. J. Physiol. 1928, vol. 86, p. 353.

26. F. A. HARTMAN, K. A. BROWNELL and J. E. LOCKWOOD. — Studies indicating the function of cortin. — Endocrinology 1932, vol. 16, p. 521.

27. F. A. HARTMAN. — The adrenal problem. — Endocrinology 1935, vol. 19, p. 633.

28. A. B. HASTINGS and E. L. COMPERE. — Effect of bilateral suprarenalectomy on certain constituents of the blood of dogs. — Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1931, vol. 28, p. 376.

29. C. JIMENEZ-DIAZ. — Death in Addison's disease (Functional renal failure). — Lancet 1936, 2, p. 1135.

30. R. JUNET et E. MARTIN. — Les troubles de l'équilibre minéral de l'insuffisance surrénale. — Presse Médicale 1937, p. 1775.

31. E. C. KENDALL, H. L. MASON, C. S. MYERS and W. D. ALLERS. — A physiologic and chemical investigation of the suprarenal cortex. — J. Biol. Chem. 1936, vol. 114, p. LVII.

32. E. KERPEL-FRONIUS. — Salzmangelzustände und chloroprive Azotämie. — Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 1936, vol. 51, p. 623.

33. R. F. LŒB. — Chemical changes in the blood in Addison's disease. — Science 1932, vol. 76, p. 420.

34. R. F. LŒB. — Effect of sodium chloride in the treatment of a patient with Addison's disease. — Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1933, vol. 30, p. 808.

35. R. F. LŒB, D. W. ATCHLEY, E. M. BENEDICT and J. LELAND. — Electrolyte balance in adrenalectomized dogs with particular reference to the excretion of sodium. — J. Exper. Med. 1933, vol. 57, p. 775.

36. R. F. LŒB. — The adrenal cortex. — J.A.M.A. 1935, vol. 104, p. 2177.

37. R. F. LŒB, D. W. ATCHLEY and J. STAHL. — The rôle of sodium in adrenal insufficiency. — J.A.M.A. 1935, vol. 104, p. 2149.

38. R. A. Mac CANCE. — Medical problems in mineral metabolism. — Lancet 1936, pp. 643, 704, 765, 823.

39. R. S. MACH. — Les hypochlorémies. — Helvetica Medica Acta 1937, vol. 4, p. 804.

40. J. MÆS. — Etude du syndrome surrénoprive de la grenouille. — Archives internationales de physiologie 1937, vol. 45, p. 135.

41. F. MAINZER. — Ueber die Störung der «Nierenfunktion» bei Addison'scher Krankheit. — Schweizer medizinische Wochenschrift 1937. p. 31.

42. G. MARANON. — Sur quelques problèmes de la physiopathologie surrénale. — Presse Médicale 1937. p. 974.

43. D. MARINE and E. J. BAUMANN. — Duration of life after suprarenalectomy in cats and attempts to prolong it by injections of solutions containing sodium salts, glucose and glycerol. — Am. J. Physiol. 1927, vol. 81, p. 86.

44. E. K. MARSHALL Jr. and D. M. DAVIS. — The influence of the adrenals on the kidneys. — J. Pharmacol. and Exper. Therap. 1916, vol. 8, p. 525.

45. J. J. MOZER. — De l'influence de la surrénale sur le fonctionnement du rein. Syndrome azotémique addisonien. — Presse Médicale 1929, p. 156.

46. H. W. NILSON. — Corticoadrenal insufficiency: metabolism studies on potassium, sodium and chloride. — Am. J. Physiol. 1937, vol. 118, p. 620.

47. W. M. PARKINS, H. W. HAYS and W. W. SWINGLE. — A study of the blood sugar of the adrenalectomized dog. — Am. J. Physiol. 1936, vol. 117, p. 13.

48. W. M. PARKINS, A. R. TAYLOR and W. W. SWINGLE. A comparative study of sodium chloride and blood pressure changes induced by adrenal insufficiency, trauma and intraperitoneal administration of glucose. — Am. J. Physiol. 1935, vol. 112, p. 581.

49. J. P. PETERS, C. L. ROBBINS and P. LAVIETES. — Clinical applications of biochemistry. — Annual Review of Biochemistry 1936, p. 295.

50. J. J. PFIFFNER, W. W. SWINGLE and H. M. VARS. — The cortical hormone requirement of the adrenalectomized dog, with special reference to a method of assay. — J. Biol. Chem. 1934, vol. 104, p. 701.

51. R. PORAK et H. CHABANIER. — Altération de la sécrétion rénale après l'ablation des glandes surrénales. — C. R. Soc. Biol. 1914, vol. 2, p. 440.

52. J. M. ROGOFF and G. N. STEWART. — The influence of pregnancy upon the survival period in adrenalectomized dogs. — Am. J. Physiol. 1927, vol. 79, p. 508.

53. J. M. ROGOFF and G. N. STEWART. — The influence of the intravenous injections of Ringer's solution upon the survival period in adrenalectomized dogs. — Am. J. Physiol. 1928, vol. 84, p. 649.

54. J. M. ROGOFF and G. N. STEWART. — The influence of adrenal extracts on the survival period of adrenalectomized dogs. — Am. J. Physiol. 1928, vol. 84, p. 660.

55. J. M. ROGOFF and G. N. STEWART. — The influence of «heat» on the survival period of dogs after adrenalectomy. — Am. J. Physiol. 1928, vol. 86, p. 20.

56. W. SCHÆFFER. — Die Nierenfunktion nach Nebennierenextirpation. — Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 1933, vol. 90, p. 552.

57. H. SILVETTE and S. W. BRITTON. — Sodium, chloride and protein changes induced by adrenalectomy and glucose administration. — Am. J. Physiol. 1935, vol. III, p. 305.

58. J. STAHL, D. W. ATCHLEY and R. F. LŒB. — Observations on adrenal insufficiency. — J. Clin. Invest. 1936, vol. 15, p. 41.

59. G. N. STEWART. — The adrenal glands. — Arch. Int. Med. 1929, vol. 43, p. 733.
60. W. W. SWINGLE and J. J. PFIFFNER. — The adrenal cortical hormone. — Medicine 1932, vol. II, p. 371.
61. W. W. SWINGLE, J. J. PFIFFNER, H. M. VARS, P. A. BOTT and W. M. PARKINS. — The function of the adrenal cortical hormone and the cause of death from adrenal insufficiency. — Science 1933, vol. 77, p. 58.
62. W. W. SWINGLE, J. J. PFIFFNER, H. M. VARS and W. M. PARKINS. — The effect of fluid deprivation and fluid intake upon the revival of dogs from adrenal insufficiency. — Am. J. Physiol. 1934, vol. 108, p. 144.
63. W. W. SWINGLE, J. J. PFIFFNER, H. M. VARS and W. M. PARKINS. — The effect of sodium chloride administration upon adrenalectomized dogs not receiving extract. — Am. J. Physiol. 1934, vol. 108, p. 159.
64. W. W. SWINGLE, J. J. PFIFFNER, H. M. VARS and W. M. PARKINS. — The relation between blood pressure, blood urea nitrogen and fluid balance oft the adrenalectomized dog. — Am. J. Physiol. 1934, vol. 108, p. 428.
65. W. W. SWINGLE, H. M. VARS and W. M. PARKINS. — A study of the blood volume of adrenalectomized dogs. — Am. J. Physiol. 1934, vol. 109, p. 488.
66. W. W. SWINGLE and W. M. PARKINS. — A comparative study of the effect of trauma on healthy vigorous dogs with and without adrenal glands. — Am. J. Physiol. 1935, vol. III, p. 426.
67. W. W. SWINGLE, W. M. PARKINS and A. R. TAYLOR. — Experiments on intact and adrenalectomized dogs subjected to sodium and chloride depletion by intraperitoneal injections of glucose. — Am. J. Physiol. 1936, vol. 116, p. 430.
68. W. W. SWINGLE, W. M. PARKINS, A. R. TAYLOR and H. W. HAYS. — Relation of serum sodium and chloride levels to alteration of body water in the intact and adrenalectomized dog, and the influence of adrenal cortical hormone upon fluid distribution. — Am. J. Physiol. 1936, vol. 116, p. 438.

69. W. W. SWINGLE, W. M. PARKINS and A. R. TAYLOR. — Revival from insufficiency and maintenance of adrenalectomized dogs with low serum sodium and chloride levels. — Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1936, vol. 34, p. 75.

70. W. W. SWINGLE, W. M. PARKINS, A. R. TAYLOR and J. A. MORELL. — Effect of oestrus and certain gonadotropic hormones on life-span of adrenalectomized animals. — Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1936, vol. 34, p. 94.

71. W. W. SWINGLE, W. M. PARKINS, A. R. TAYLOR and H. W. HAYS. — Direct effect of adrenal cortical hormone upon blood pressure in shock induced by intestinal manipulations. — Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1937, vol. 37, p. 601.

72. W. W. SWINGLE, W. M. PARKINS, A. R. TAYLOR, H. W. HAYS and J. A. MORELL. — Effects of oestrus (pseudopregnancy) and certain pituitary hormones on the life-span of adrenalectomized animals. — Am. J. Physiol. 1937, vol. 119, p. 675.

73. W. W. SWINGLE, W. M. PARKINS, A. R. TAYLOR and H. W. HAYS. — A study of water intoxication in the intact and adrenalectomized dog and the influence of adrenal cortical hormone upon fluid and electrolyte distribution. — Am. J. Physiol. 1937, vol. 119, p. 557.

74. W. W. SWINGLE, W. M. PARKINS, A. R. TAYLOR and H. W. HAYS. — The influence of adrenal cortical hormone upon electrolyte and fluid distribution in adrenalectomized dogs maintained on a sodium and chloride free diet. — Am. J. Physiol. 1937, vol. 119, p. 684.

75. G. W. THORN, H. R. GARBUTT, F. A. HITCHCOCK and F. A. HARTMAN. — The effect of cortin upon the renal excretion of sodium, potassium, chloride, inorganic phosphorus and total nitrogen in normal subjects and in patients with Addison's disease. — Endocrinology 1937, vol. 21, p. 213.

76. G. W. THORN, H. R. GARBUTT, F. A. HITCHCOCK and F. A. HARTMAN. — The effect of cortin on the sodium, potassium, chloride, inorganic

phosphorus and total nitrogen balance in normal subjects and in patients with Addison's disease. — Endocrinology 1937, vol. 21, p. 202.

77. S. THADDEA und W. FASSHAUER. — Nebennierenrinde und Cholesterinstoffwechsel. — Arch. f. exper. Pathol. 1936, vol. 182, p. 477.

78. S. THADDEA. — Die Nebennierenrinde. — 1936. G. Thieme Verl. Leipzig.

79. R. M. WILDER, E. C. KENDALL, A. M. SNELL, E. J. KEPLER, E. H. RYMARSON and M. ADAMS. — Intake of potassium an important consideration in Addison's disease. — Arch. Int. Med. 1937, vol. 59, p. 367.

80. R. L. ZWEMER and R. TRUSZKOWSKI. — Potassium: a basal factor in the syndrome of corticoadrenal insufficiency. — Science 1936, vol. 83, p. 558.